

주사로 오인한 전구 B세포 림프모구성 림프종 1예

연세대학교 의과대학 피부과학교실 및 피부생물학연구소¹, 토마스 제퍼슨 의과대학 피부과학교실 및 피부생물학연구소²

한은천¹ · 김도영¹ · 정진영¹ · 정혜진² · 정기양¹

A Case of Precursor B-cell Lymphoblastic Lymphoma Misdiagnosed as Rosacea

Eun Chun Han, M.D.¹, Do Young Kim, M.D.¹, Jin Young Chung, M.D.¹,
Hye Jin Chung, M.D.², Kee Yang Chung, M.D.¹

Department of Dermatology and Cutaneous Biology Research Institute, Yonsei University College of Medicine¹, Seoul, Korea,
Department of Dermatology and Cutaneous Biology, Thomas Jefferson University², Philadelphia, USA

Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma is a rare type of non-Hodgkin's lymphoma seen exclusively in children and young adults. The neoplasm is rare in old age. We report a case of a 58-year-old male, who presented with variable-sized, erythematous to brownish papules and plaques on the scalp and face. There were no other symptoms. Pathological examination showed non-specific, sparse superficial and deep perivascular lymphocyte infiltration. We diagnosed the condition as rosacea and prescribed 100 mg of minocycline per day for 10 days. When he was seen 10 days later, his skin lesions were aggravated and re-biopsy was completed. Histopathology revealed diffuse infiltrates of small to medium-sized lymphoid cells with blastic nuclear chromatin and a high mitotic rate. Immunohistochemical study showed that infiltrated lymphoid cells were precursor B-cell type. Physical examination and staging work-up revealed extensive involvement of lymphoma in bilateral kidney, heart, pancreas, axial and proximal appendicular bones, scalp and cervical lymph node. The patient is being treated with combination chemotherapy. (Korean J Dermatol 2008;46(2):264~267)

Key Words: Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma

서론

림프모구성 림프종(lymphoblastic lymphoma)은 비호치킨 림프종 중 고등급의 종양으로, 전체 비호치킨 림프종의 5% 정도를 차지한다고 알려져 있다. 피부를 침범하는 경우는 전체 림프모구성 림프종 중 20% 이하이기 때문에 피부과 영역에서 보고된 예는 드물다^{1,2}.

림프모구성 림프종은 T세포 계열인 경우가 대부분이지만 피부를 침범할 경우에는 B세포 계열의 경향을 보인다³. 피부를 침범하는 경우, 어린이나 젊은 성인의 안면과 두피에 비특이적인 홍반성 구진, 판, 결절의 형태로 나타나는 경우가 많아 다른 염증성 피부 질환과 감별을 요한다. 조직학적으로는 중간 크기의 비전형적인 림프구가 관찰되며

면역조직화학염색을 통해 확진할 수 있다⁴.

증례

환자: 강○○, 58세, 남자

주소: 안면과 두피에 발생한 홍갈색의 구진과 결절

현병력: 내원 1개월 전부터 안면과 두피에 발생한 무증상의 홍갈색의 구진, 판과 결절이 발생하였으며 점차 수가 증가하고 크기가 커져 내원하였다.

과거력: 고혈압으로 경구 혈압약 복용 중임.

가족력: 특이 사항 없음.

이학적 소견: 전신 상태는 양호하였고 피부 증상 이외 특이 사항 없음.

피부 소견: 처음 내원 시 안면부와 두피에 다양한 크기의 용기된 홍갈색의 구진, 판과 결절이 관찰되었다(Fig. 1). Minocycline 100 mg을 10일 동안 복용 후 내원하였을 때 구진, 판과 결절의 수와 크기가 증가하였다(Fig. 2).

검사실 소견: 일반혈액검사, 소변검사, 간 및 신기능 검사, 혈액도말검사, 골수검사상 정상범위 혹은 음성이었음

<접수: 2007년 12월 14일 >

교신저자: 정기양

주소: 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 피부과학교실

전화: 02)2228-2080, Fax: 02)393-9157

E-mail: kychung@yuhs.ac

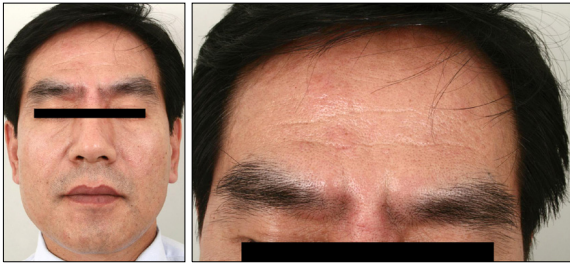


Fig. 1. Several, variable sized, erythematous or skin colored papules, nodules and plaques on face and scalp



Fig. 2. Aggravated skin lesions after 10 days

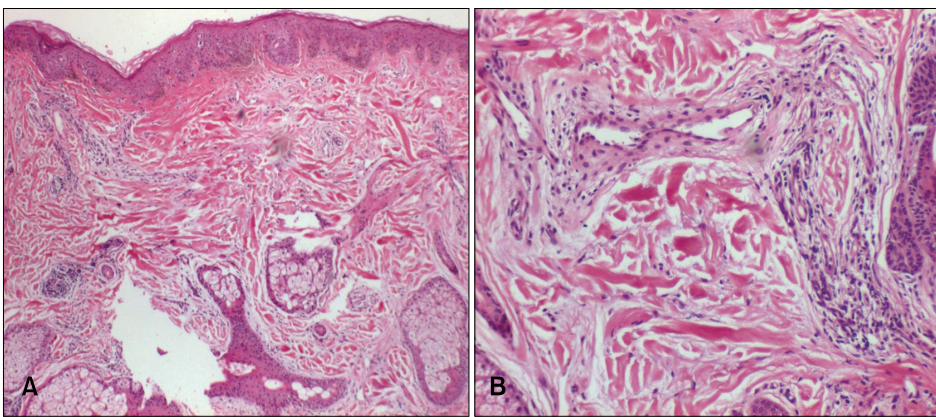


Fig. 3. Non-specific, sparse superficial and deep perivascular lymphocytic infiltration with telangiectasia (H&E, A: $\times 40$, B: $\times 400$)

며 일반화학검사에서는 lactate dehydrogenase가 560 IU/L로 증가한 것 외에 다른 이상 소견은 없었다.

방사선학적 소견: 양전자단층촬영에서 양쪽 신장, 심장, 췌장, 척추뼈, 두피, 양쪽 목 림프절에 림프종이 침범한 소견이 관찰되었다.

병리조직학적 소견: 처음 내원 시 시행한 조직검사에서는 표피에 특이 소견이 없었으며 진피 혈관주위에 약간의 림프구 침윤이 관찰되어 주사로 진단하였다(Fig. 3). Minocycline 100 mg을 10일 동안 복용 후 임상증상이 악화되어 재시행한 조직검사에서는 표피의 침범 없이 진피 전반에 걸쳐 중간 크기의 비정형 림프구의 미만성 침윤이 관찰되었다. 면역조직화학염색에서 침윤된 세포들은 CD79a, TdT에 양성 소견을 보였고, CD3, CD20, CD56, T-cell intracellular antigen (TIA), granzyme에는 음성 소견을 보였다(Fig. 4).

치료 및 경과: 본원 혈액종양내과로 전과되어 병기 4기로 진단받고 4회의 전신 항암치료(H-CVAD; hyper-fractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone alternating with methotrexate and cytarabine)와 척수강 내 methotrexate 투여를 1회 시행하였으며 치료 후 부분적 관해가 있었다. 항암제 치료 중 좌측 흉막 삼출 소견이 보여 결핵성 삼출액으로 진단받고 항결핵약을 복용

중이며 항암제에 의한 소뇌 독성반응이 있어 항암치료는 연기 중이다.

고 찰

전구 B세포 림프모구성 림프종은 35세 이하의 소아나 청소년 층에 주로 나타나며 남성에게 더 많이 나타난다고 알려져 있다. 국내 보고에서도 성인에서 전구 B세포 림프모구성 림프종이 발생하는 경우는 매우 드물다고 알려져 있다. 국내에서 보고된 문헌에 의하면 소아에서 발생하는 비호지킨 림프종 중 전구 B세포 림프모구성 림프종이 차지하는 비율은 11.6%였으며 성인에서는 802예 중 1예만 발생하였다^{5,6}. 전구 B세포 림프모구성 림프종은 Lin 등⁴에 의하면 피부를 침범한 9명의 환자 중 50세 이상은 1명이었으며 나머지 8명은 모두 35세 이하였다. 임상 양상은 본 증례와 유사하게 주로 적색의 결절이나 구진이 주로 안면부와 두경부에 나타난다. 주사와 같은 염증성 피부질환도 비슷한 양상으로 임상 양상이 나타날 수 있기 때문에 감별이 필요하다. 본 증례에서는 처음 내원 시 시행한 조직검사와 임상 소견을 토대로 주사로 오인하여 minocycline 100 mg을 10일 동안 복용하였으나 임상 양상이 급격히 악화되어 조직검사를 재시행하였으며 전구 B세포 림프모구

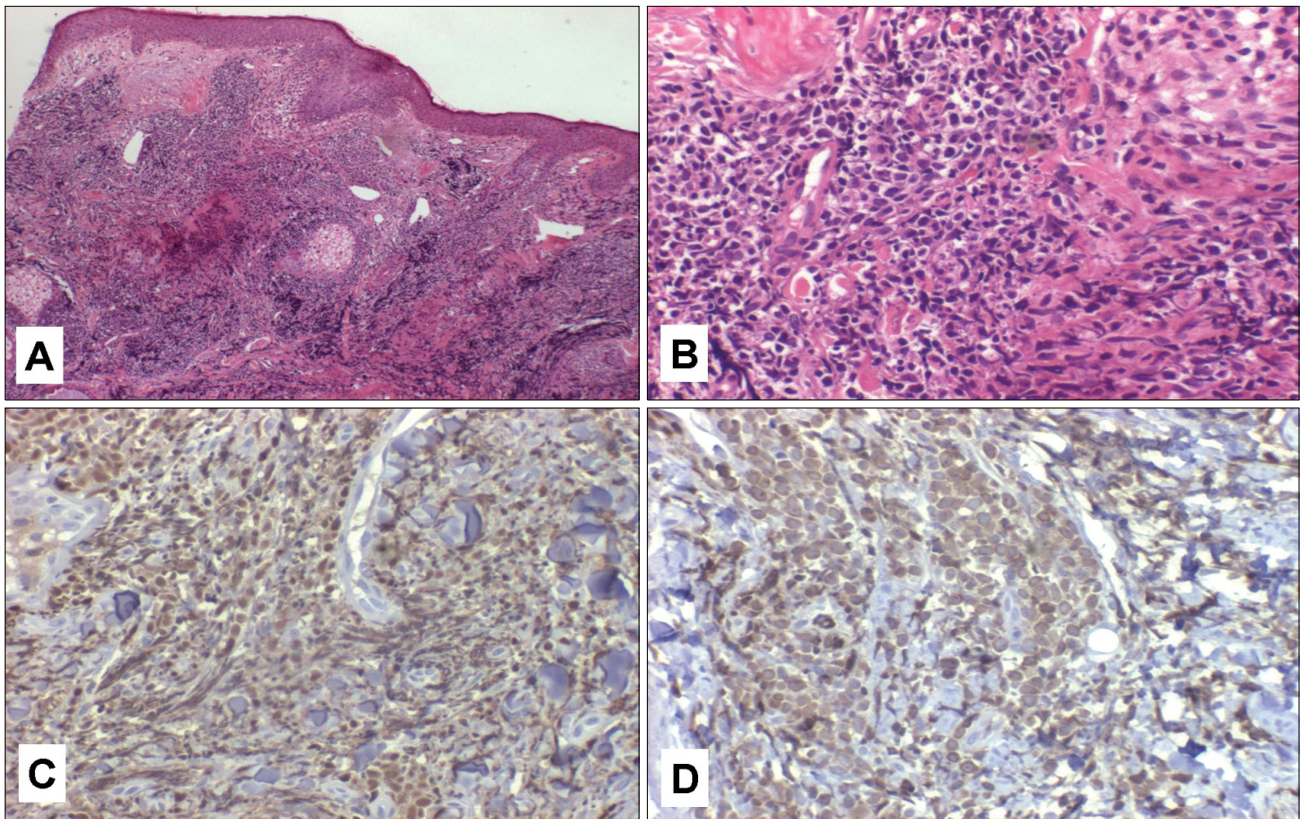


Fig. 4. (A) Histopathologic examination of the nodule on forehead showed diffuse infiltrates of small to medium-sized atypical lymphoid cells (H&E, $\times 100$), (B) Lymphoid cells had fine chromatin, inconspicuous nucleoli with scant, faintly basophilic cytoplasm and a high mitotic rate (H&E, $\times 400$), (C, D) The infiltrated cells stained positively with TdT and CD79 (C: TdT, $\times 400$, D: CD79, $\times 400$).

성 림프종을 진단할 수 있었다.

조직학적으로는 중간 크기의 비전형적인 림프모세포가 진피에 결절 형태나 광범위하게 침윤되어 증식되는 양상으로 나타나며 표피는 침범하지 않는다. 결절 형태의 양상으로 나타나는 것은 콜라겐의 분절화에 의해서이다. 상부진피에 림프모세포가 침범하지 않고 보존되어 있는 Grenz zone이 관찰될 수 있다^{1,2,7}. 각각의 중앙 세포들은 타원형이나 둥근 모양의 회선상의 핵과 세밀하게 퍼져 있는 염색질을 포함하고 있으며 핵/세포질 비율이 높으며 뚜렷하지 않은 염색질이 관찰될 수 있다. 세포질은 거의 관찰되지 않는다^{1-3,7}. 본 증례에서도 재내원 시 이마에서 시행한 조직검사상 전형적인 전구 B세포 림프모구성 림프종의 조직학적 양상이 관찰되었다.

전구 B세포 림프모구성 림프종을 진단하기 위해서는 면역조직화학염색이 필수적이다. 면역조직화학염색상 전구 세포 항원인 TdT, CD99와 B세포 항원인 CD79a, CD19, CD20, CD22, CD10 등에 양성 소견을 보이며⁷⁻⁹ 최근 연구에 의하면 진단을 위해서는 CD179a와 CD179b에 양성인 소견이 중요한 역할을 한다고 알려져 있다¹⁰. CD179a와

CD179b는 전구 B세포의 분화과정에서 일시적으로 표면에 표현되는 면역글로블린의 경쇄의 구성 요소이다¹⁰. 전구 T 세포 림프모구성 림프종의 경우 전구 B세포 림프모구성 림프종과 유사하게 CD10, CD20, CD79에 양성 소견을 보이는 경우가 있는 반면에 전구 B세포 림프모구성 림프종에서는 CD20이나 CD79에 음성소견을 보이는 경우가 있기 때문에 B세포와 세포 계열의 감별을 위해서는 B세포, T세포 면역조직화학염색을 모두 시행해야 한다³. 본 증례에서는 전구세포의 항원인 TdT와 B세포 항원인 CD79a에서 양성 소견, CD20에서는 음성 소견이었으며 T세포 림프종을 감별하기 위해 시행한 CD3, CD56, TIA, granzyme 염색과 carcinoma를 감별하고자 시행한 cytokeratin 염색에서 음성 소견을 보여 전구 B세포 림프모구성 림프종으로 진단할 수 있었다.

대부분의 급성 림프모구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia)에서 침윤된 세포들은 미분화된 B세포 계열로 구성되어 있고 림프모구성 림프종(lymphoblastic lymphoma)은 약 90%의 미분화된 T세포 계열로 구성된다^{4,11}. 림프모구성 림프종의 세포들은 형태학적으로 급성 림프모구성

백혈병과 구별이 불가능하기 때문에 WHO 분류상 같은 군에 포함되어 있다. 림프모구성 림프종의 경우 급성 림프모구성 백혈병에 비해 피부를 더 빈번히 침범하고 골수를 덜 침범하는 소견을 보이고 말초 혈액 검사상 미분화된 림프모구가 관찰되지 않는다는 점에서 감별할 수 있다^{4,10}. 본 증례에서는 환자 골수 검사와 말초 혈액 검사상 정상 소견을 보였으며 양전자단층촬영에서 양쪽 신장, 심장, 췌장, 척추뼈, 두피, 양쪽 목 림프절에 림프종이 침범한 소견이 관찰되어 전구 B세포 림프모구성 림프종 제4기로 진단받았다.

전구 B세포 림프모구성 림프종의 치료는, 관해를 위해서 전신적인 항암 치료를 시행하며 중추신경계 예방 요법을 추가로 시행한다. 전구 B세포 림프모구성 림프종의 경우 피부 침범 여부는 예후에 영향을 미치지 않으며 항암 치료에 반응이 좋고 치료 후 평균 생존기간은 5년 정도로 알려져 있으며, 전구 T세포 림프모구성 림프종보다는 예후가 더 좋은 것으로 알려져 있다^{4,12}. 본 증례에서는 4회의 H-CVAD 전신 항암치료와 척수강 내 methotrexate 투여를 1회 시행하였으며 치료 후 부분적 관해를 보였다.

본 증례는 고령의 환자에서 피부 병변을 통해 내부 장기를 침범한 전구 B세포 림프모구성 림프종으로 진단된 예로, 안면과 두피에 홍반의 구진, 판, 결절 형태로 나타나는 다른 염증성 피부 질환들과 감별을 요하는 드문 질환으로 생각하여 문헌 고찰과 함께 보고한다.

참 고 문 헌

- Vallant L, Lorette G, Colombat P, Moneqier du Sorbier C. Primary cutaneous lymphoblastic lymphoma of non-B, non-T phenotype. *Arch Dermatol* 1990;126:400-402
- Sander CA, Medeiros LJ, Abruzzo LV, Horak ID, Jaffe ES. Lymphoblastic lymphoma presenting in cutaneous sites: a clinicopathologic analysis of six cases. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:1023-1031
- Bernard A, Murphy SB, Melvin S, Bowman WP, Caillaud J, Lemerle J, et al. Non-T, non-B lymphomas are rare in childhood and associated with cutaneous tumor. *Blood* 1982;59:549-554
- Lin P, Jones D, Dorfman DM, Medeiros LJ. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma: a predominantly extranodal tumor with low propensity for leukemic involvement. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1480-1490
- Kang YK, Kim BS, Kim TW, Ryu MH, Lee SS, Ryoo BY, et al. Clinicopathologic characteristics of Korean non-Hodgkin's lymphomas based on REAL classification. *J Korean Cancer Assoc* 1999;31:641-652
- Lyu CJ, Kang IJ, Koo HH, Kook H, Kim SK, Ghim TT, et al. Epidemiology and clinical outcomes in children with malignant lymphoma in Korea: retrospective study. *Korean J Pediatr Hematol Oncol* 2004;11:153-163
- Kim JY, Kim YC, Lee ES. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma involving the skin. *J Cutan Pathol* 2006;33:649-653
- Picozzi VJ, Coleman CN. Lymphoblastic lymphoma. *Semin Oncol* 1990;17:96-103
- Chimenti S, Fink-Puches R, Peris K, Pescarmona E, Putz B, Kerl H, et al. Cutaneous involvement in lymphoblastic lymphoma. *J Cutan Pathol* 1999;26:379-385
- Kiyokawa N, Sekino T, Matsui T, Takenouchi H, Mimori K, Tang WR, et al. Diagnostic importance of CD179a/b markers of precursor B-cell lymphoblastic lymphoma. *Mod Pathol* 2004;17:423-429
- Maitra A, McKenna RW, Weinberg AG, Schneider NR, Kroft SH. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma. A study of nine cases lacking blood and bone marrow involvement and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 2001;115:868-875
- Yeh KH, Cheng AL, Su IJ, Lin MT, Tien HF, Shen MC, et al. Prognostic significance of immunophenotypes in adult lymphoblastic lymphomas. *Anticancer Res* 1997;17:2269-2272